

PCT/JP 2004/011067

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

04. 8. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 6 0 9 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 2 8 6 0 9 6]

REC'D 24 SEP 2004

WIPO

PCT

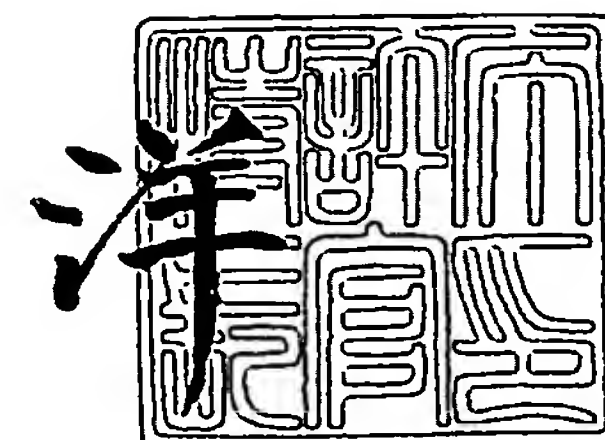
出 願 人 杏 林 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 8 1 0 4 8

【書類名】 特許願
【整理番号】 KR03072
【提出日】 平成15年 8月 4日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町丸林 3 8 6 - 2 - 1 0 0 4
 【氏名】 星野 良市
【発明者】
 【住所又は居所】 群馬県館林市松原 2 - 1 4 - 9
 【氏名】 中嶋 堅
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町 5 9 3 2 B - 2 0 4
 【氏名】 風間 和夫
【特許出願人】
 【識別番号】 000001395
 【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
 【代表者】 荻原 郁夫
【代理人】
 【識別番号】 100067541
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸田 正行
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108361
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小花 弘路
【選任した代理人】
 【識別番号】 100087398
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 水野 勝文
【選任した代理人】
 【識別番号】 100103506
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 弘晋
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044716
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

4 - (2 - メチル - 1 - イミダゾリル) - 2, 2 - ジフェニルブチルアミドを有効成分として含有する医薬組成物中にゲル形成物質を配合することを特徴とする経口徐放性錠剤。

【請求項 2】

前記ゲル形成物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースであることを特徴とする請求項 1 記載の経口徐放性錠剤。

【請求項 3】

医薬組成物 1 0 0 重量部中のヒドロキシプロピルメチルセルロース含有量が 1 8 ~ 7 3 重量部であることを特徴とする請求項 1 記載の経口徐放性錠剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口徐放性錠剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、頻尿・尿失禁の治療薬としての有用性が期待される 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルプロピルアミド（以下 KRP-197 と略す）の血中濃度を長時間持続できる経口投与用の徐放性錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、高齢者の尿失禁が社会的問題となる中で、頻尿・尿失禁治療薬の開発が盛んである。KRP-197 は杏林製薬株式会社において創製された新規化合物であり（特許文献 1）、選択的ムスカリン拮抗作用を有し、頻尿・尿失禁治療薬として有望視されている（非特許文献 1）。KRP-197 に関する製剤剤型としては経口固形製剤が既に開示されている（特許文献 2）。

【0003】

しかし、KRP-197 は服用後速やかに吸収されるが、消失半減期が短く、従来の経口固形製剤では、1日に複数回の投与を行う必要がある。

【特許文献 1】 特開平 7-15943 号公報

【特許文献 2】 WO 01/34147 A1 パンフレット

【非特許文献 1】 Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1151-1161.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

頻尿・尿失禁の患者はその症状から、長時間の外出が困難であることが多く、このため、服用回数を減らすことは、患者の生活の質的向上につながるだけでなく、薬の飲み忘れも減少する等、薬剤の適正使用率の改善も期待できる。また、ムスカリン拮抗作用を有する化合物は、副作用として口渇を引き起こすことが知られており、急激な血中濃度の上昇を回避することは、副作用を回避する手段としても期待し得る。本発明は、服用初期における KRP-197 の血中濃度の急激な血中濃度上昇を防ぎ、かつ適度な血中濃度を長時間持続させることが可能な経口徐放性錠剤を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは医薬組成物中に KRP-197 とゲル形成物質を配合し、圧縮成形した錠剤とすることにより、KRP-197 の錠剤からの放出速度を制御し経口徐放性錠剤を完成したものである。

【0006】

すなわち、本発明は、

- 1) KRP-197 を有効成分として含有する医薬組成物中にゲル形成物質を配合することを特徴とする経口徐放性錠剤；
 - 2) 前記ゲル形成物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースであることを特徴とする 1) に記載の経口徐放性錠剤；
 - 3) 医薬組成物 100 重量部中のヒドロキシプロピルメチルセルロース含有量が重 18 ~ 73 量部であることを特徴とする 1) に記載の経口徐放性錠剤；
- に関するものである。

【発明の効果】

【0007】

このようにして製した経口徐放性錠剤は、ゲル形成物質が、水を吸収することによって膨潤し、形成されたゲル層が錠剤からの薬物の拡散を制御するものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の経口徐放性錠剤の有効成分であるKRP-197とは、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である、4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドである。

【0009】

本発明の経口徐放性錠剤におけるゲル形成物質とは、溶媒を含んで膨潤し、そのコロイド粒子が互いにつながり、三次元の網目構造をとり、流動性を失ったゼリー様の物体を形成可能な物質である。製剤上は、主に結合剤、増粘剤及び徐放性基剤として使用される。例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロースが使用できる。中でもヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下HPMCと略す）が好適に用いられ、本発明の特徴である。

【0010】

HPMCは信越化学工業（株）より「メトロース」の商品名で市販されており、ヒドロキシプロピルメチル基やメトキシ基の置換度や粘度の異なる種々のタイプのものがあるが、本発明ではメトロース60SH（HPMC2910）もしくは90SH（HPMC2208）タイプで、平均粘度が4000cpsのものが特に適している。

【0011】

HPMC等のゲル形成物質の配合量は、KRP-197を含有する医薬組成物100重量部中、18～73重量部が好適である。

【0012】

医薬組成物中のゲル形成物質以外の成分としては、医薬品の製造に通常用いられる賦形剤（例えば乳糖、ブドウ糖などの糖類、D-ソルビトール、マンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、トウモロコシデンプンや部分アルファ化デンプンなどの澱粉類などで、好ましくは部分アルファ化デンプン）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などで、好ましくはステアリン酸マグネシウム）を使用することができる。またその他必要に応じて結合剤又はpH調整剤等を添加しても良い。

【0013】

本発明の経口徐放性錠剤の製造方法は特に限定されない。KRP-197を含む医薬組成物にHPMC等のゲル形成物質を粉末で添加して、そのまま直接圧縮して錠剤を製するか、あるいは常法により造粒した顆粒を圧縮成形して錠剤を製しても良い。

【0014】

必要に応じて、圧縮成形した錠剤に、常法に従いフィルムコーティングを施すことができる。コーティング剤は特に限定されず、通常用いられている水溶性ポリマーを使用することができる。

【0015】

以下、実施例を挙げて、更に本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例によってなんら限定されるものではない。

【実施例1】

【0016】

部分アルファ化デンプン（商品名「スターチ1500G」、カラコン（株）製）710gをフローコーターFBG-5（フロイント産業（株）製）に入れ、1.4%KRP-197含有エタノール（95%）-水混液（77:23）を1250g噴霧し造粒物を得た。この造粒物を850 μ mの篩で篩過整粒した後、KRP-197顆粒を得た。このKRP-197顆粒14.55gに、スターチ1500G:30g、メトロース60SH-4000:10g及びステアリン酸マグネシウム（太平化学産業（株）製）0.45gを加えて混合したものを打錠用顆粒とし、単発打錠機（岡田精工（株）製）で圧縮成形し

て直径6.5mm、重量110mgの錠剤を製した。

【実施例2】

【0017】

部分アルファ化デンプン710gをフローコーターFBG-5に入れ、1.4%KRP-197含有エタノール(95%)－水混液(77:23)を1250g噴霧し造粒物を得た。この造粒物を850 μ mの篩で篩過整粒しKRP-197顆粒を得た。このKRP-197顆粒14.55gに、メトロース60SH-4000:40g及びステアリン酸マグネシウム0.45gを加えて混合したものを打錠用顆粒とし、単発打錠機で圧縮成形して直径6.5mm、重量110mgの錠剤を製した。

【実施例3】

【0018】

部分アルファ化デンプン710.0gをフローコーターFBG-5に入れ、1.4%KRP-197含有エタノール(95%)－水混液(77:23)を1250g噴霧し造粒物を得た。この造粒物を850 μ mの篩で篩過整粒した後、KRP-197顆粒を得た。このKRP-197顆粒14.55gに、スターチ1500G:14.55g、メトロース60SH-4000:80g及びステアリン酸マグネシウム0.9gを加えて混合したものを打錠用顆粒とし、単発打錠機で圧縮成形して直径8mm、重量220mgの錠剤を製した。

【比較例1】

【0019】

部分アルファ化デンプン243.2g及び結晶セルロース(商品名「アビセルPH-301」、旭化成(株)製)970.8gをフローコーターFBG-5に入れ、KRP-1972gとポリビニルピロリドン(商品名「ポビドン」、BASF社製)12.8g(コメント:ポリビニルピロリドンは、本発明のゲル形成物質として例示されています)をエタノール(95%)/水混液(1:1)に溶解した液を噴霧し造粒物を得た。造粒物を850 μ mの篩で篩過整粒した後、ステアリン酸マグネシウムを3.2g加えて混合したものを打錠用顆粒とし、ロータリー打錠機HT-P18SSII(畑鉄工所(株)製)で圧縮成形し直径7.5mm、重量154mgの素錠を得た。得られた素錠に、常法でOPADRY 03A45009(カラコン(株)製)を1錠あたり6mgコーティングし、微量のカルナウバロウ(商品名「ポリシングワックス-103」、フロイント産業(株)製)を添加し、フィルムコーティング錠を製した。

【0020】

<実験例>

1) 実施例1～3及び比較例1の製剤について、第14改正日本薬局方溶出試験法第2法に準じて、回転数50rpmにて、37℃の精製水900mL中で溶出試験を行った。その結果を図1に示す。

【0021】

図1から、実施例1～3の製剤は、比較例1の製剤に比べて、いずれも徐放性を示すことが確認された。

【0022】

2) 実施例3と比較例1の製剤をそれぞれ犬に投与した時のKRP-197の血中濃度推移を図2に示す。

【0023】

図2から、実施例3の製剤は比較例1の製剤に比べ、血中濃度が長時間持続されることが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0024】

本発明により、医薬組成物中にKRP-197とゲル形成物質を配合し、錠剤とすることにより、KRP-197の放出速度を制御した徐放性錠剤が得られた。また、ゲル形成物質の配合量及び錠剤重量を増やすことにより、KRP-197の放出を長時間制御可能な

ことから、1 日 1 回投与製剤としての利用が可能である。

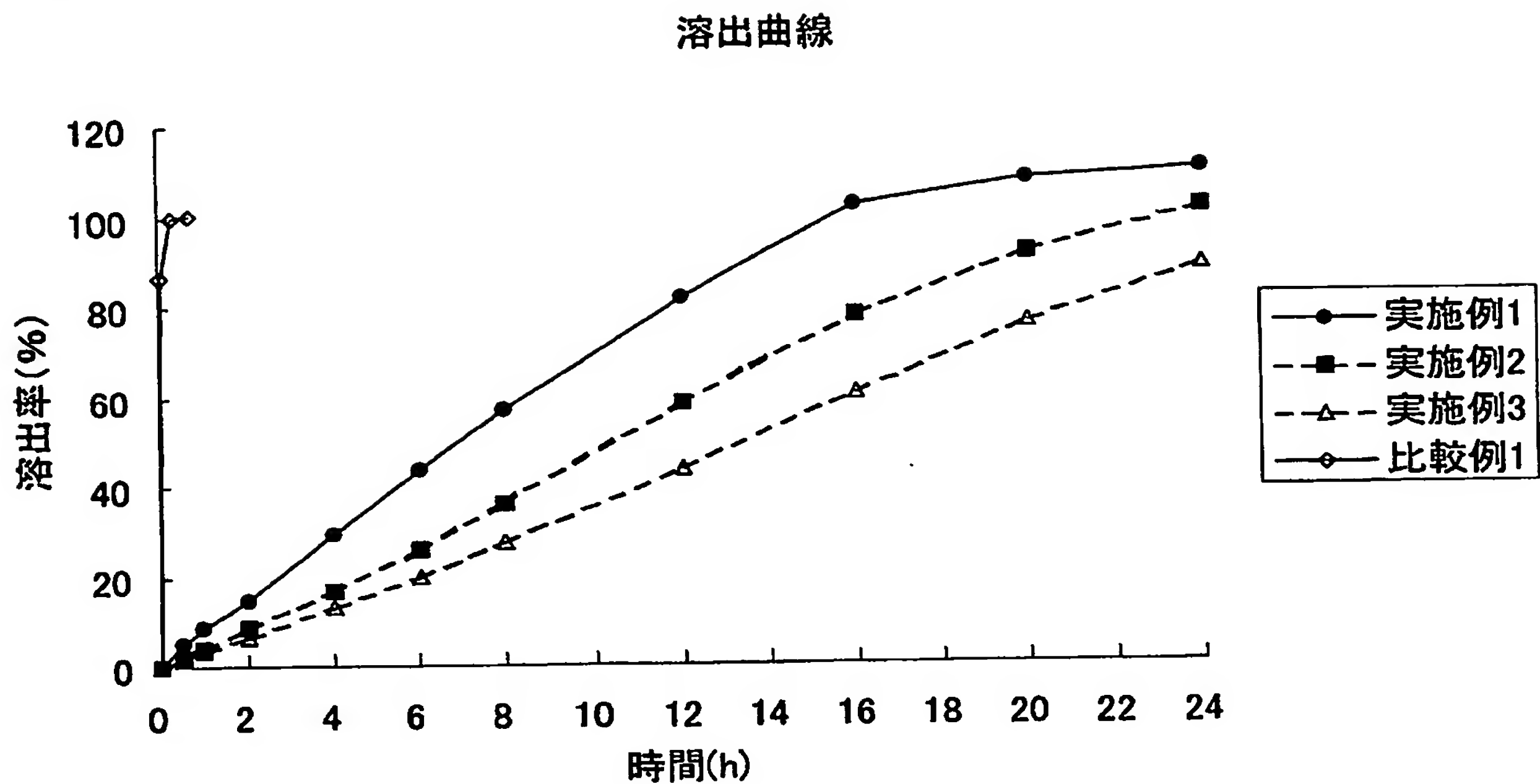
【図面の簡単な説明】

【0 0 2 5】

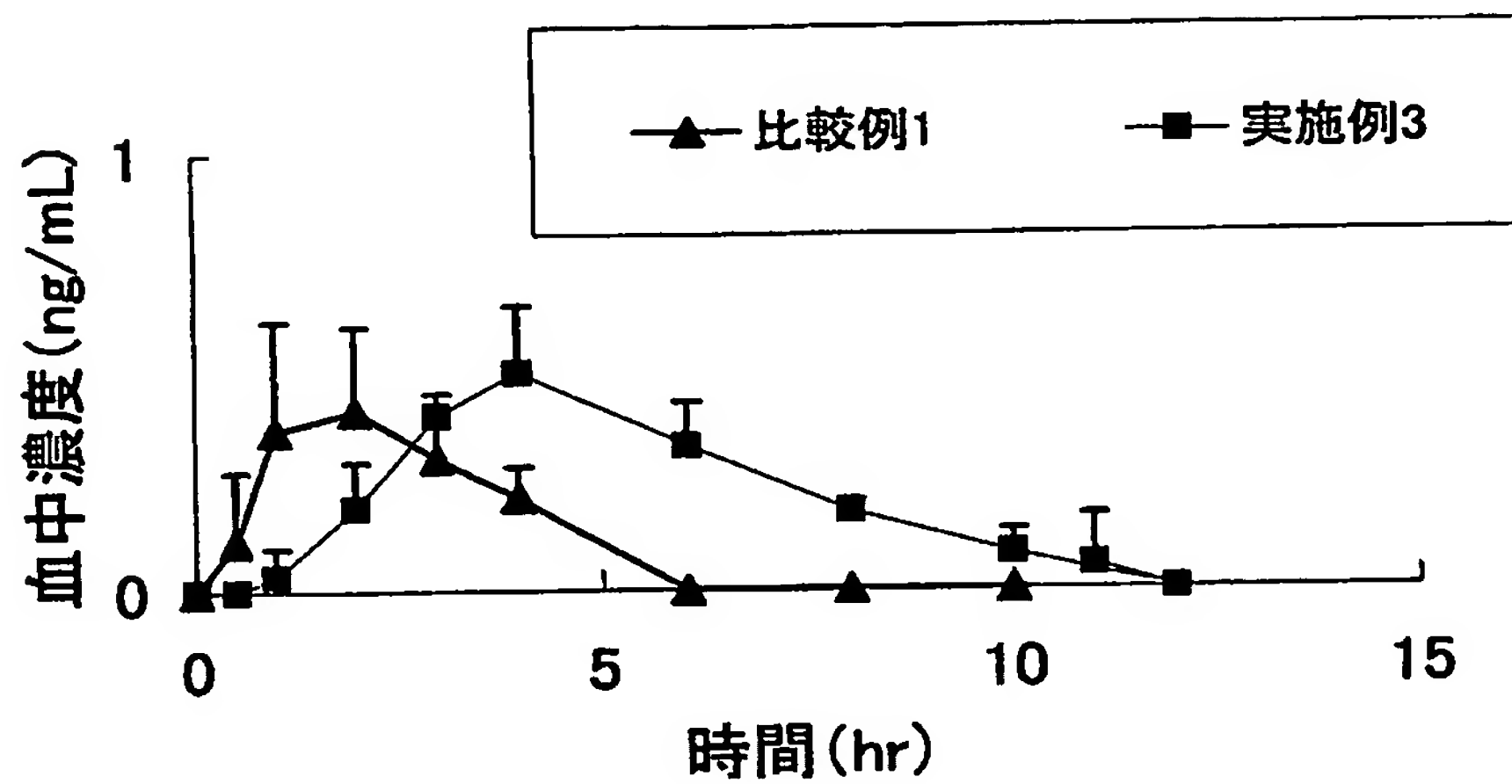
【図 1】 実施例 1 ～ 3 及び比較例 1 の溶出曲線を示すグラフ

【図 2】 実施例 3 及び比較例 1 のイヌ血中濃度推移を示すグラフ

【書類名】 図面
【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 服用初期における 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド (KRP-197) の血中濃度の急激な血中濃度上昇を防ぎ、かつ適度な血中濃度を長時間持続させることが可能な経口徐放性錠剤を提供する。

【解決手段】 KRP-197 を有効成分として含有する医薬組成物中にゲル形成物質を配合することを特徴とする経口徐放性錠剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 6 0 9 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 3 9 5]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地
氏 名	杏林製薬株式会社